

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001204

International filing date: 28 January 2005 (28.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-023201
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

02.2.2005

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 1月30日
Date of Application:

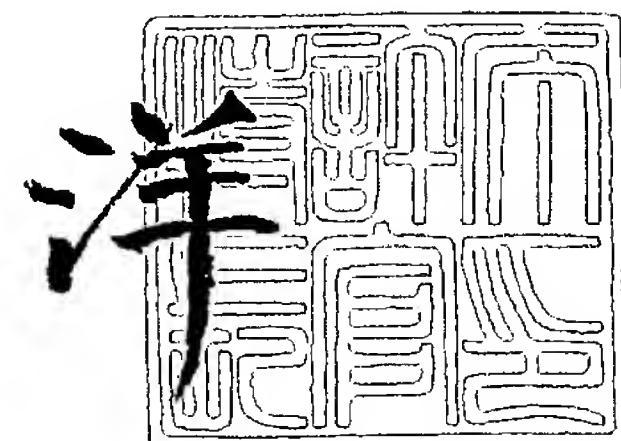
出願番号 特願2004-023201
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2004-023201]

出願人 三菱ウェルファーマ株式会社
Applicant(s):

2005年 3月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 MN04003
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 38/22
【発明者】
 【住所又は居所】 岩手県盛岡市本町通 1 丁目 8 番 1 7 号 7 0 3
 【氏名】 町田 繁樹
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府茨木市北春日丘 1 丁目 1 6 番 1 号
 【氏名】 真野 富也
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号三菱ウェルファーマ株式
 会社東京オフィス内
 【氏名】 石井 健久
【特許出願人】
 【識別番号】 000006725
 【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100082511
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高柳 昌生
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 013114
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【物件名】 図面 1
 【包括委任状番号】 0114651

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

肝実質細胞増殖因子を有効成分として含有してなる網膜障害の予防及び／又は治療剤。

【請求項 2】

網膜障害が網膜外層の障害及び／又は変性に起因する請求項 1 に記載の網膜障害の予防及び／又は治療剤。

【請求項 3】

網膜障害が黄斑変性症及び網膜色素変性症から選ばれる請求項 1 に記載の予防及び／又は治療剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 網膜障害の予防及び／又は治療剤

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規な網膜障害予防及び／又は治療剤として有用な医薬に関するものである。

【背景技術】

【0 0 0 2】

網膜は、眼球のほぼ外周部を取巻く厚さ0.1－0.3mmの膜様組織で、眼球の構成する部位の中でも特に重要な機能を持ち、その病変は視力障害を伴いやすい。網膜は種々の要因で障害・変性をきたすが、これを総称して網膜障害という。網膜は10層の層状構造を持ち、網膜内層(硝子体側)には内側から内境界膜、神経線維層、神経節細胞層、内網状層、内顆粒層があり、ここには網膜内血管が通っている。一方、網膜外層(脈絡膜側)には外側からブルッフ膜、網膜色素上皮層、視細胞層、外境界膜、外顆粒層、外網状層があり、この部分には血管は通っていない。網膜障害には多くの疾患が知られているが、その発症の型から、網膜内層の障害・変性に起因するタイプ、および網膜外層の障害・変性に起因するタイプに大別される。前者には細胞内層の血管障害・新生から網膜障害に至る高血圧性網膜症や糖尿病性網膜症が、後者には網膜色素上皮層や視細胞層の病変から網膜障害に至る黄斑変性症や網膜色素変性症などがある。

【0 0 0 3】

網膜障害は高齢化や食生活の変化(糖尿病増加)に伴って激増しており、予後Q O L (quality of life)の悪さが問題となっている。これに対しては、種々の治療法が考案されており、たとえばレーザー光凝固法による外科的手術が一部の患者では奏功している。しかし、基本的には原発性疾患(高血圧、糖尿病など)の内科的コントロールによる対症療法に頼っており、有効な治療薬はない。さらに、患者数が激増している加齢性黄斑変性においては、外科的療法、治療薬ともに有効な治療法はなく、優れた治療薬の出現が切望されている。

【0 0 0 4】

このような状況で、網膜障害に伴う血管新生を抑制する目的で、インターフェロンや抗V E G F (vascular endothelial-cell growth factor)モノクローナル抗体、ステロイドなどの薬物療法が研究されている。一方、視神経の増殖促進・保護を目的にb F G F (basic-fibroblast growth factor)、C N T F (ciliary neurotrophic factor)、L E D G F (lens epithelium-derived growth factor)、肝実質細胞増殖因子(Hepatocyte growth factor)、以下「H G F」ともいう。)などによる動物モデルでの研究がなされている。しかしながら、これらは、いずれも臨床治療法として確立するには至っていない。

【0 0 0 5】

H G Fは、優れた血管新生作用を有するため、閉塞性動脈硬化症治療薬として開発されており、またH G F 遺伝子による閉塞性動脈硬化症治療が臨床現場で進められている。H G Fの網膜障害に対する研究については、H G Fのアンタゴニスト活性を有する部分断片を網膜障害に使用するという特許が出願されている(特許文献1)。しかし、この場合は、H G Fは網膜障害増悪因子として作用すると考えられており、H G Fそのものによる網膜障害予防及び／又は治療薬を提供するものではない。一方、H G Fそのものを網膜障害モデルの1つである網膜虚血 - 再灌流モデルに適用した報告もなされている(非特許文献1)。このモデルは、ラット眼球内に生理食塩水を注入して眼圧を上昇させて網膜虚血を起こすもので、発症のタイプから、高血圧性網膜障害、未熟児網膜症、緑内障、網膜血管閉塞といった網膜内層の血管・血流障害に起因した網膜疾患のモデルと言える。このモデルにおいて、H G Fは神経節細胞層・内顆粒層といった網膜内層の神経細胞保護効果を示したが、網膜外層の網膜色素細胞・視細胞の障害・変性に対するH G Fの効果は示されていない。すなわち、従来、H G Fが網膜外層の変性に起因する黄斑変性症、網膜色素変性症などの網膜障害予防及び／又は治療に有効であるということは知られていない。特に、網膜

色素変性症においては、ヒト疾患と同じ遺伝子変異を持つ R C S (Royal College of Surgeon) ラットが知られており、このモデル動物で評価することが網膜色素変性症への適応を見る上で重要である。

【 0 0 0 6 】

また、網膜循環を改善し網膜内層モデルに有効性を示すことが知られているカルシウム拮抗薬が、必ずしも網膜外層モデルに有効ではない(非特許文献 2)ことから、虚血-再灌流モデルのような網膜内層モデルでの評価のみで、網膜外層の変性に起因する黄斑変性症、網膜色素変性症などの網膜障害への効果を予測することはできない。

【 0 0 0 7 】

H G F は、成熟肝細胞に対する強力な増殖促進因子として発見され、その遺伝子クローニングがなされた(非特許文献 3)。その後の研究により、H G F は生体内で腎、肺、胃、十二指腸、皮膚などの創傷治癒にも関係していることが明らかとなり、また H G F の受容体に関しては、c - M e t 原腫瘍遺伝子が H G F 受容体をコードしていることが明らかにされている(非特許文献 4、5)。

【 0 0 0 8 】

現在では H G F は、当該受容体を介することにより、多くの組織修復、器官再生に働く因子であると考えられている(非特許文献 6、7)。

【特許文献 1】 W O 01/44294

【非特許文献 1】 Shibuki, H et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol.43, 528-536(2002)

【非特許文献 2】 Bush et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Vol.41, 2697-2701(2000)

【非特許文献 3】 Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol.163, p967 (1989)

【非特許文献 4】 Science, Vol.251, p802-804(1991)

【非特許文献 5】 Oncogene, Vol.6, p501-504 (1991)

【非特許文献 6】 実験医学 Vol.10, p144-153 (1992)

【非特許文献 7】 動脈硬化 Vol.23, p683-688 (1996)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

本発明の課題は、新たな網膜障害の予防及び／又は治療剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、H G F の投与が網膜障害、特に網膜外層の障害・変性に起因する疾患、特に黄斑変性症や網膜色素変性症に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明の要旨は、

1. 肝実質細胞増殖因子を有効成分として含有してなる網膜障害予防及び／又は治療剤、
2. 網膜障害が網膜外層の障害・変性に起因する前項 1 に記載の網膜障害予防及び／又は治療剤、
3. 網膜障害が黄斑変性症および網膜色素変性症から選ばれる前項 1 に記載の網膜障害予防及び／又は治療剤、にある。

【発明の効果】

【 0 0 1 2 】

本発明に係る肝実質細胞増殖因子を有効成分として含有してなる医薬は優れた網膜障害予防及び／又は治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 3 】

本発明の予防及び／又は治療剤に含有される H G F は公知物質であり、医薬として使用

できる程度に精製されたものであれば、種々の方法で調製されたものを使用することができる。たとえば、HGFを産生する初代培養細胞や株化細胞を培養し、培養上清等から分離、精製して該HGFを得ることができる。あるいは遺伝子工学的手法によりHGFをコードする遺伝子を適切なベクターに組み込み、これを適当な宿主に挿入して形質転換し、この形質転換体の培養上清から目的とする組換えHGFを得ることができる。上記の宿主細胞は特に限定されず、従来から遺伝子工学的手法で用いられる各種の宿主細胞、たとえば大腸菌、酵母、バキュロウイルス（節足動物多角体ウイルス）—昆虫細胞又は動物細胞などを用いることができる（Biochem. Biophys. Res. Commun. Vol.175, p660 (1991)、特許第2577091号等参照）。

【0014】

組換えベクターを導入した形質転換体は、それぞれに適した培地により培養される。培地中には該形質転換体の生育に必要な炭素源、窒素源、無機物、ビタミン、血清および耐性スクリーニングに用いられる薬剤などが含有される。具体的には、形質転換体の宿主が大腸菌の場合には、たとえばLB培地（ナカライテスク社製）等、酵母の場合には、YPD培地（Genetic Engineering, 1, 117, Plenum Press(1979)）等、宿主が昆虫細胞および動物細胞の場合は、20%以下のウシ胎仔血清を含有するHam-12培地、MEM培地、DMEM培地、RPMI1640培地（SIGMA社製）等を挙げることができる。また、培養温度、CO₂濃度、培養時間は、宿主及び組換えベクター等によって適宜選択することができる。さらに、必要に応じて通気、攪拌が行われる。これら以外の培地組成あるいは培養条件下でも導入宿主が生育し、挿入されたHGFポリヌクレオチドがコードする蛋白質が生成されればいかなるものであってもよい。

【0015】

このようにして培養された導入体の回収方法は、たとえば宿主が細胞である場合には、培養物を遠心分離等により細胞を分離した後、細胞体あるいは培養上清として回収する方法等が用いられる。回収された細胞体からの組換え蛋白質の抽出方法としては、それ自体既知の通常用いられる方法が挙げられる。

【0016】

HGFは、公知の無細胞蛋白質合成系等によっても調製することができる。無細胞蛋白質合成系に用いられる細胞抽出液として具体的には、大腸菌等の微生物、植物種子の胚芽、ウサギ網状赤血球等の細胞抽出液等、既知のものが用いられる。これらは市販のものを用いることもできるし、それ自体既知の方法、具体的には大腸菌抽出液は、Pratt, J. M. et al., Transcription and Translation, Hames, 179-209, B. D. & Higgins, S. J., et. Al., IRL Press, Oxford(1984)に記載の方法等に準じて調製することもできる。

【0017】

このようにして得られたHGFは、天然型HGFと実質的に同じ作用を有する限り、そのアミノ酸配列中の1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失及び／又は付加されていてもよく、また同様に糖鎖が置換、欠失及び／又は付加されていてもよい。

【0018】

本発明の予防及び／又は治療剤は、前記HGFを単独で、あるいは適当な製剤用添加物と共に製剤形態の医薬組成物として調製し、投与することができる。このような医薬組成物の投与形態としては、一般的に非経口的投与に使用されるものであれば特に限定されないが、治療予防対象から点眼剤、眼軟膏が好ましい。また、眼球内投与や全身投与が必要な場合には、注射用アンプル剤や注射用凍結乾燥粉末剤等を用いることができる。各種製剤形態への調製は、当業者が利用可能な周知の製剤添加物、たとえば、希釈剤や添加剤などを用いて慣用の手法に従って行うことができる。

【0019】

たとえば、点眼剤は、精製された前記HGFの有効量をショ糖等の等張化剤、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム等の保存剤を混合し、注射用蒸留水にて適度な濃度に希釈することにより調製される。注射用凍結乾燥粉末剤は、精製された前記HGFの有効量を注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液等の希釈液に溶解し、必要に応じてカル

ボキシメチルセファロース、アルギン酸ナトリウム等の賦形剤、ポリエチレングリコール、デキストラン硫酸ナトリウム、ヘパリン、アミノ酸、ヒト血清アルブミン等の安定化剤、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、フェノール等の保存剤、ブドウ糖、グルコン酸カルシウム、塩酸プロカイン等の無痛化剤、塩酸、酢酸、クエン酸、水酸化ナトリウム等の pH 調節剤等を加え、常法により製造することができる。また、注射用アンプル剤は、前記 HGF の有効量を注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液などの希釈剤に溶解し、必要に応じてサリチル酸ナトリウム、マニトール等の溶解補助剤、クエン酸ナトリウム、グリセリン等の緩衝剤、ブドウ糖、添加糖等の等張化剤、前述の安定化剤、保存剤、無痛化剤、pH 調節剤等の添加剤を加えた後、通常加熱滅菌、無菌ろ過等により無菌化して調製することができる。なお、HGF は加熱滅菌工程で失活する場合があるので、滅菌方法は適宜選択すべきである。

【0020】

本発明の網膜障害予防及び／又は治療剤は、上記した非経口投与以外に、医薬上許容される担体等を用いて、錠剤、顆粒、カプセル剤、散剤等の固形状、または液剤、懸濁剤、シロップ、乳剤、レモナーデ剤等の液状の態様で、経口投与、吸入投与または外用に適した剤型に製剤化した医薬製剤として用いることもできる。必要ならば、上記製剤に補助剤、安定化剤、湿潤剤、その他の常用添加剤、たとえば乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、蔗糖、トウモロコシ澱粉、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等を配合してもよい。

【0021】

上記各種医薬製剤の用量は、投与ルート、病気の種類、患者の症状、体重あるいは年齢等によって異なり、また適用しようとする薬物の種類などによっても変動するが、一般には、1 日当たり 1 mg ~ 200 mg 程度またはそれ以上の量を患者 1 人あたりに投与することができる。有効成分として含有される HGF の平均 1 回量を、5 mg ~ 100 mg 程度として、網膜障害の予防及び／又は治療に適用することが好ましい。

【0022】

本発明の医薬には、本発明の HGF と同様な薬理作用あるいは他の薬理作用を有する他の薬剤の有効成分を配合してもよい。また、本発明の医薬の有効成分である HGF の肝細胞増殖作用を増強することが知られているヘパリン、デキストラン硫酸等の硫酸化多糖類もしくはその誘導体（特開平5-301824号公報）等の成分を配合してもよい。

【0023】

さらに本発明では、HGF 遺伝子を網膜障害の予防及び／又は治療を行うための遺伝子治療薬として、また、適当な細胞に HGF 遺伝子を導入してその細胞を組織内に移植する細胞治療薬として使用することができる。たとえば、本発明の HGF をリポフェクション試薬に混合し、これを生体に投与することにより、局所の HGF を網膜障害の予防及び／又は治療に必要な濃度に維持することができる。本発明の HGF の投与は、疾病の状態の重篤度や生体の応答性などによるが、予防及び／又は治療の有効性が認められるまで、あるいは疾病状態の軽減が達成されるまでの期間にわたり、適当な用量、投与方法、頻度で行えばよい。

【実施例】

【0024】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。実施例の基本的な方法は、以下文献の方法に従った。（Machida et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Vol.42, 1087-1095(2001)）

（実施例 1）ラット光照射モデルにおける HGF 投与の効果

（光照射モデルの作製と HGF の投与）

生後 8 週齢の Sprague-Dawley 雄ラット（n = 19）に、3,000ルクスの白色光を 72 時間照射して、網膜光障害ラットを作製した。光照射の 2 日前に、ヘパリン（5 μ g/ μ l、Sigma H5248）を含有するリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）に溶解した HGF（1

0 μ g/2 μ l) を該ラット右眼の硝子体内に注入し、左眼には同量の溶媒を投与して対照群とした。また、光照射しない同週齢ラットも比較解析した。

(効果の確認)

光照射後 1 4 日目に全視野刺激網膜電位図 (electroretinograms ; ERG) を暗順応および明順応条件下で測定した。光刺激強度は 0.27、0.28 または 0.43-log-unit 間隔で増強させた。光刺激持続時間は 10 μ 秒、最大光強度は 0.84 log cd-s/m² であった。明順応条件下の測定は、桿体を抑制する 3 4 cd/m² の白色背景下で行われ、実施前少なくとも 1 0 分間ラットを同条件で光に順応させた。光非照射群 (n = 5)、光照射 - H G F 投与群 (n = 5)、光照射 - 溶媒投与群 (n = 5) の光強度 - E R G 反応曲線を作成して、H G F 投与眼の暗順応および明順応条件下での E R G b 波の最大振幅ならびに閾値を対照群、光非照射群と比較した。さらに、E R G 記録後に各ラットの網膜組織標本を作製し、外顆粒層に残存する桿体および錐体の核数、外顆粒層および桿体内節・外節の厚さを計測した。網膜組織は、2.5% グルタルアルデヒドで 2 時間、次いで 5 % フォルマリン緩衝液で 1 晩固定後、パラフィン包埋し、3 μ m の厚さの切片標本として、さらにこれを H E (ヘマトキシリン-エオジン) した。桿体数は、網膜視細胞層および外顆粒層 1 0 0 μ m 中に残存する核数を、網膜の 2 0 箇所 (4 0 0 μ m 間隔) で測定し、その平均値として求めた。錐体数は、1 つの網膜切片内に残存している錐体核数を測定した。

(結果)

網膜光障害ラットにおいて、H G F 投与眼の暗順応および明順応条件下での E R G b 波の最大振幅ならびに閾値は、対照群に比較して有意に良好に保たれていた (b 波最大振幅 : p < 0.0005、b 波閾値 : p < 0.05、図 1 および図 2)。また、H G F 投与眼での桿体および錐体の核数は、対照群に比較して有意に多く残存していた (p < 0.005、p < 0.05)。網膜外顆粒層の厚さ、および桿体内節・外節の厚さも H G F 投与眼で有意に保たれていた。(p < 0.0005、p < 0.05、図 5)。これらの組織像も図 5 に示す。光照射モデルラットの網膜組織標本において、明確な網膜保護効果が認められ、異常な血管新生などの副作用は認められなかった。(図 5)。

(実施例 2) R C S ラットモデルにおける H G F 投与の効果

(R C S ラットと H G F の投与)

遺伝性網膜変性モデルである R C S (Royal College of Surgeon) ラット 2 4 日齢個体に、実施例 1 と同様の方法で H G F を投与した。投与終了後、ラットを元のコロニーに戻し、標準の光条件下 (昼間は飼育ケージに対して 5 ルクス、夜間は暗黒) で飼育した。

(効果の確認)

H G F または溶媒を R C S ラットに投与後、生後 7 0 日齢で全視野刺激網膜電位図 (electroretinograms ; ERG) を暗順応および明順応条件下で測定した。光刺激強度は 0.27、0.28 または 0.43-log-unit 間隔で増強させた。光刺激持続時間は 10 μ 秒、最大光強度は 0.84 log cd-s/m² であった。明順応条件下の測定は、桿体を抑制する 3 4 cd/m² の白色背景下で行われ、実施前少なくとも 1 0 分間ラットを同条件で光に順応させた。H G F 投与時のベースラインとして、何も投与しない 2 4 日齢 R C S ラットも比較解析した。R C S ラットでは 2 1 日齢頃から網膜変性が開始することが知られており、2 4 日齢時点では網膜変性は軽微または殆ど認められない。

【0 0 2 5】

R C S ラット 2 4 日齢 (ベースライン) 群 (n = 4)、H G F 投与群 (n = 5)、溶媒投与群 (n = 5) の光強度 - E R G 反応曲線を作成して、H G F 投与眼の暗順応および明順応条件下での E R G b 波の最大振幅ならびに閾値を対照群、2 4 日齢 (ベースライン) 群と比較した。さらに、E R G 記録後に各ラットの網膜組織標本を作製し、外顆粒層に残存する桿体および錐体の核数、網膜外顆粒層および桿体内節・外節の厚さを計測した。網膜組織は、2.5% グルタルアルデヒドで 2 時間、次いで 5 % フォルマリン緩衝液で 1 晩固定後、パラフィン包埋し、3 μ m の厚さの切片標本として、さらにこれを H E (ヘマトキシリン-エオジン) した。桿体数は、網膜視細胞層および外顆粒層 1 0 0 μ m 中に残存する核数を網膜の 2 0 箇所 (4 0 0 μ m 間隔) で測定し、その平均値として求めた。錐体数は、

1つの網膜切片内に残存している錐体核数を測定した。

(結果)

RCSラットにおいて、HGF投与眼の暗順応および明順応条件下でのERG b波の最大振幅ならびに閾値は、対照群に比較して有意に良好に保たれていた（b波最大振幅： $P < 0.0005$ 、b波閾値： $p < 0.05$ 、図3および図4）。また、HGF投与眼での桿体および錐体の核数は、対照群に比較して有意に多く残存していた。網膜外顆粒層の厚さ、および桿体内節・外節の厚さもHGF投与眼で有意に保たれていた。（ $p < 0.05$ 、図6）。これらの組織像も図6に示す。生後70日齢（HGF投与46日後）においても、明確な網膜保護効果が組織像として認められ、異常な血管新生などの副作用は認められなかった。

(結論)

HGFは、網膜光障害および遺伝性網膜変性モデルにおいて、視覚認識に最も重要な網膜外顆粒層の視細胞（桿体および錐体）を変性から保護する。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】正常SDラットおよび網膜光障害ラット（HGF投与群および溶媒投与群）の網膜電位図の暗順応および明順応条件下での波形を示したものである。

【図2】正常SDラットおよび網膜光障害ラット（HGF投与群および溶媒投与群）の光強度 - ERG反応曲線を暗順応および明順応条件下で示したものである。

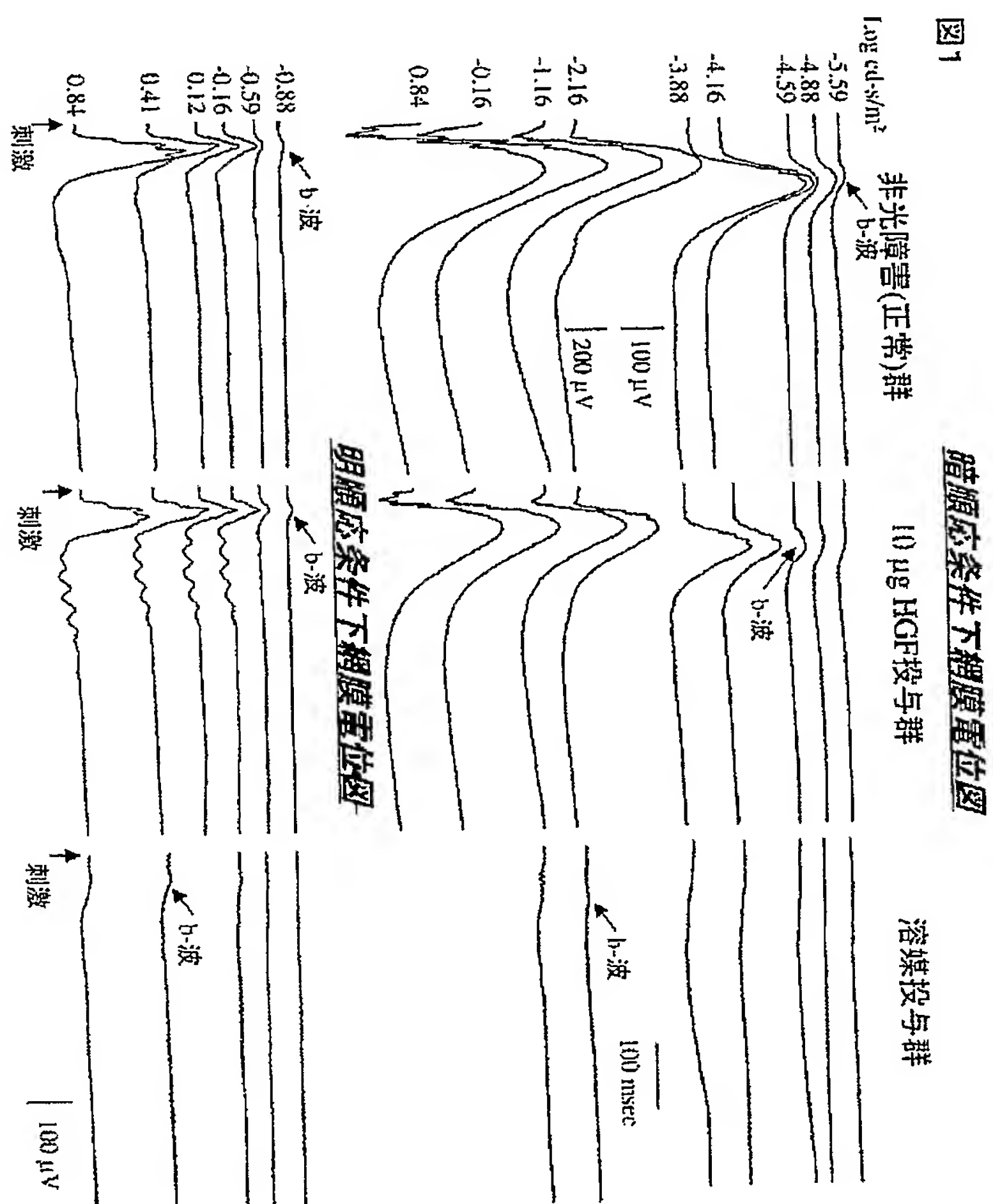
【図3】24日齢RCSラット（ベースライン）群および70日齢RCSラット（HGF投与群、溶媒投与群）の網膜電位図の暗順応および明順応条件下での波形を示したものである。

【図4】24日齢RCSラット（ベースライン）群および70日齢RCSラット（HGF投与群、溶媒投与群）の光強度 - ERG反応曲線を暗順応および明順応条件下で示したものである。

【図5】正常SDラットおよび網膜光障害ラット（HGF投与群および溶媒投与群）の網膜組織像を示したものである。さらに、各群の網膜組織像における単位面積当りの桿体核数および錐体核数、外顆粒層および桿体内節・外節の厚さを計測したものである。

【図6】24日齢RCSラット（ベースライン）群および70日齢RCSラット（HGF投与群、溶媒投与群）の網膜組織像を示したものである。さらに、各群の網膜組織像における単位面積当りの桿体および錐体の核数、外顆粒層および桿体内節・外節の厚さを計測したものである。

【書類名】 図面
【図 1】



【図 2】

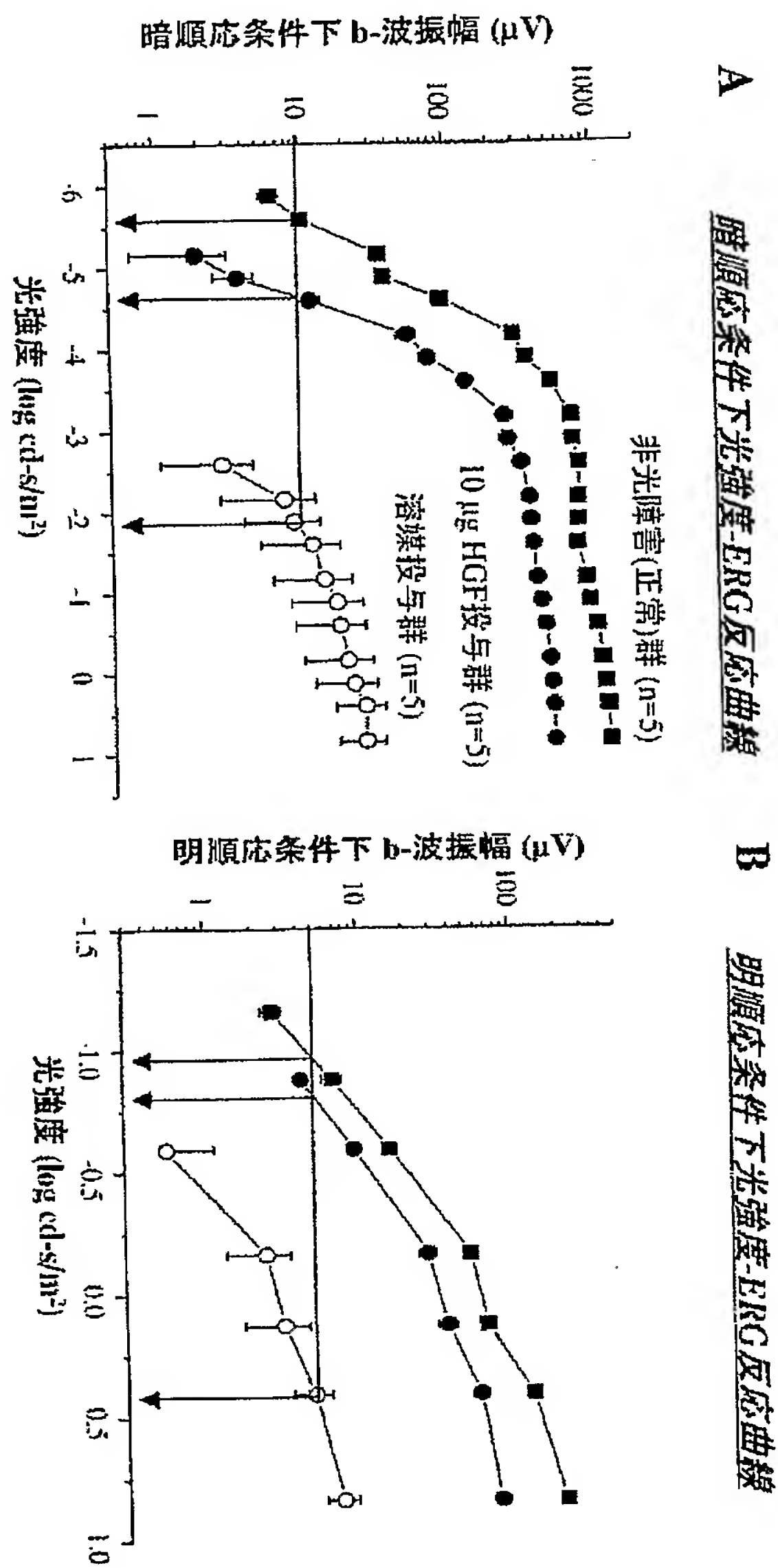
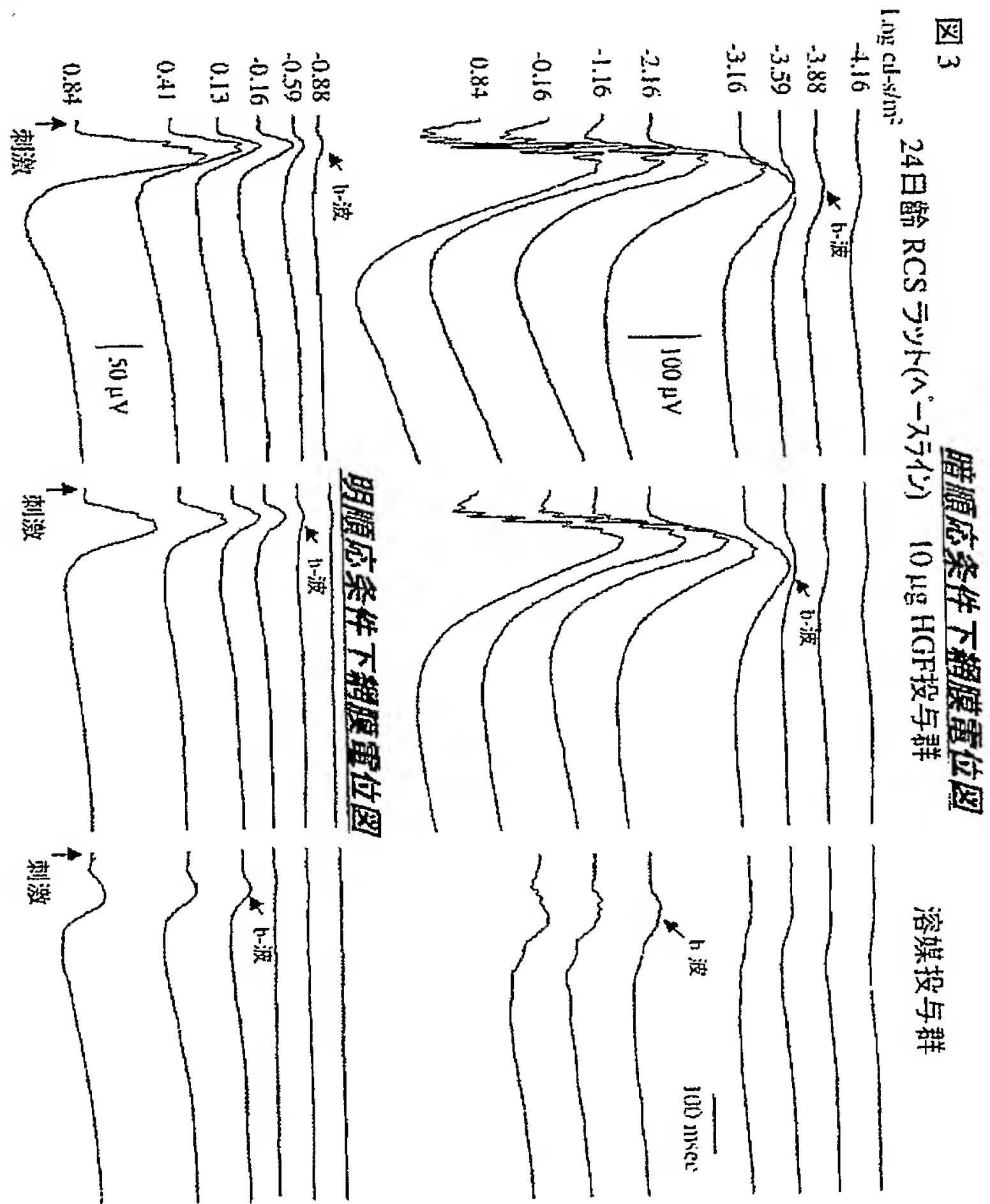


図 2



【図3】

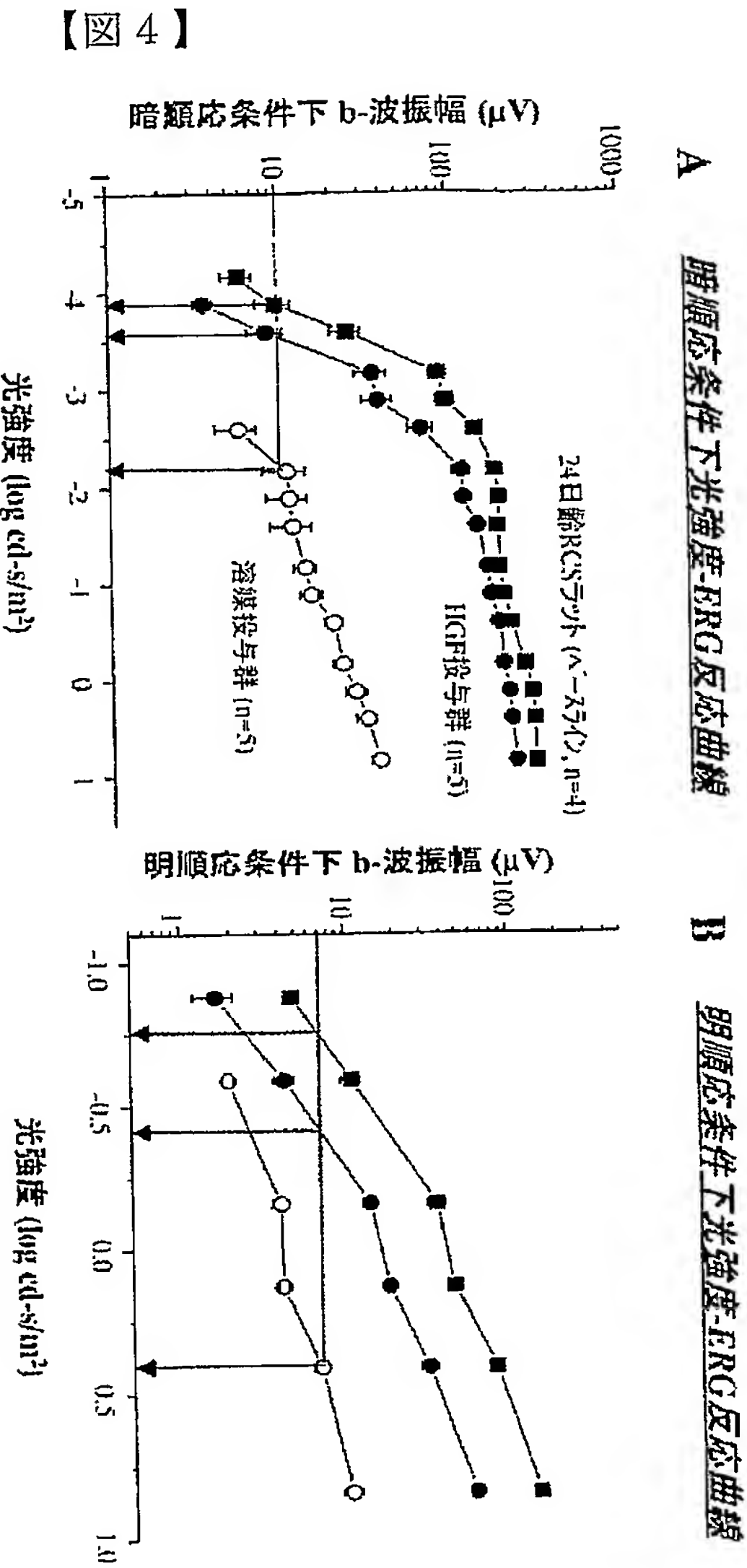
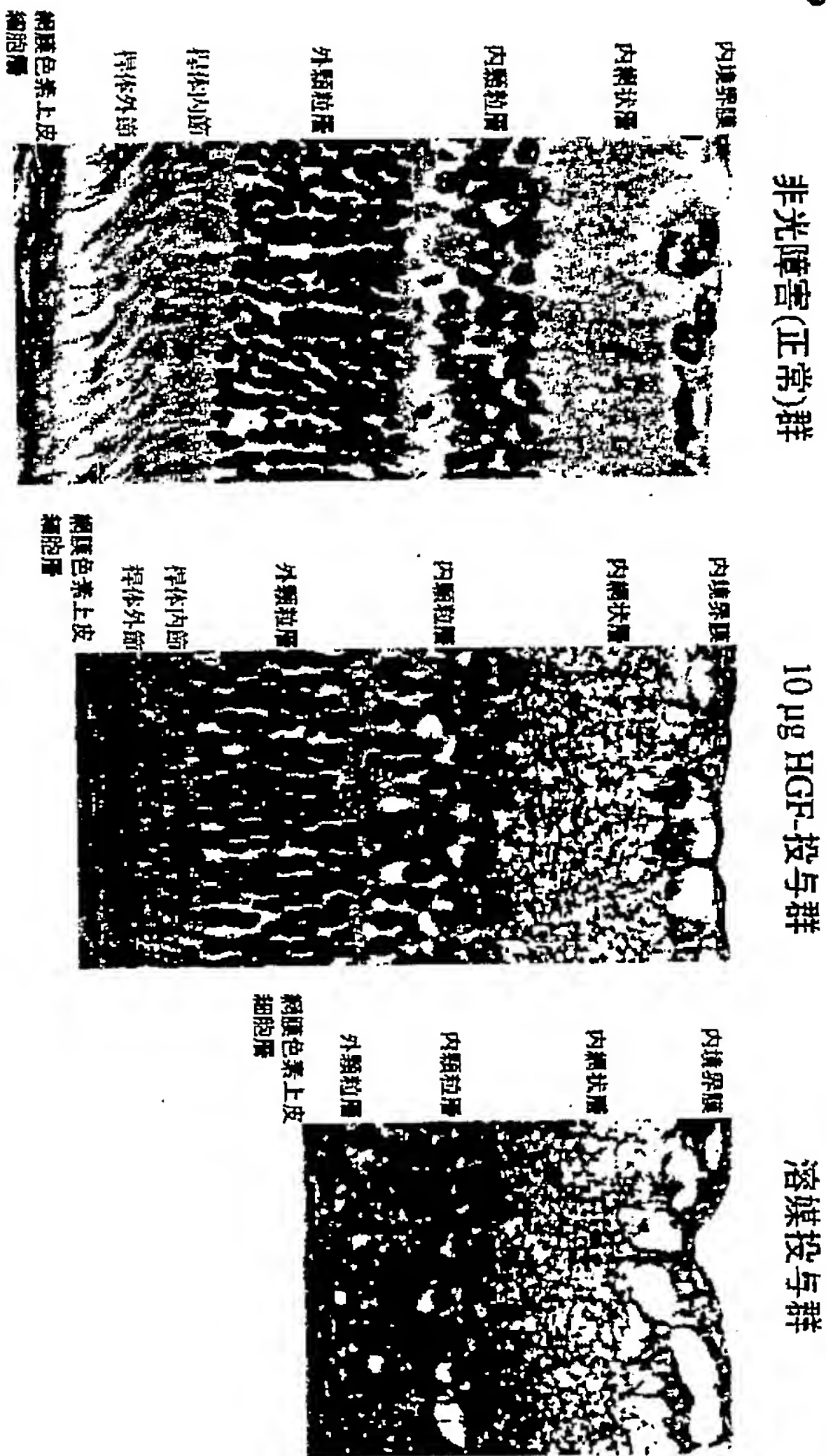


図 4

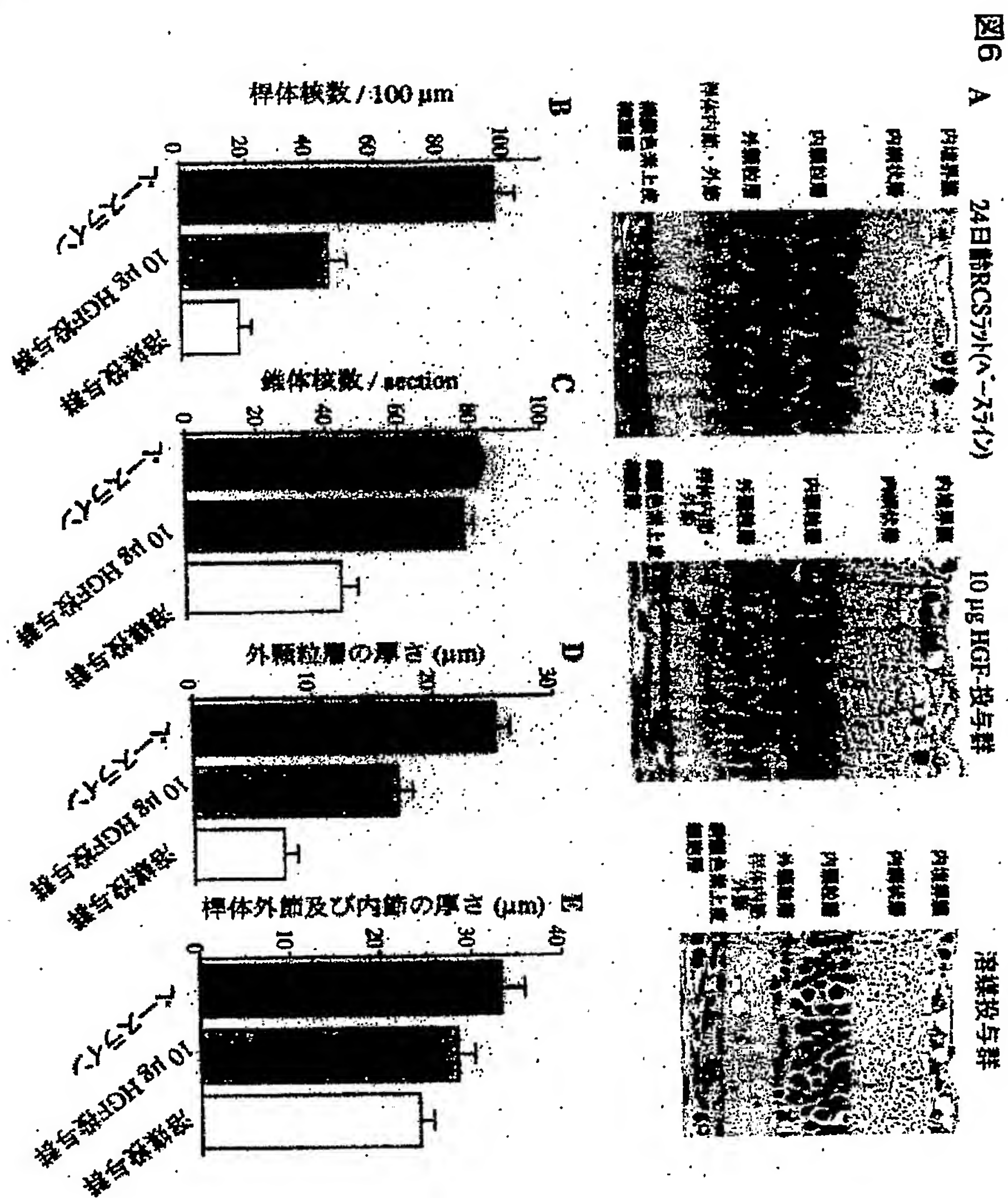
図5



HGF投与群(n=4)		標本#422	標本#436	標本#421	標本#435	p-値(対溶媒群)
桿体数/100μm		125	162	196	167	0.001235684
錐体数/section		182.7	193	155	185.7	0.007444831
外顆粒層の厚さ(μm)		32.9	38.7	41.5	37.4	9.91605E-05
桿体外節・内節の厚さ(μm)		22.1	30	40.8	40.4	0.022512609
溶媒投与群(n=4)						
桿体数/100μm		27.8	28.9	53.2	25.6	
錐体数/section		88.6	105.4	89.7	49.7	
外顆粒層の厚さ(μm)		8.8	11.5	15.9	9	
桿体外節・内節の厚さ(μm)		12.9	6.1	6.5	7.5	

【図 5】

【図 6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 網膜障害の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供する。

【解決手段】 肝実質細胞増殖因子（H G F）を有効成分として含有する網膜障害予防及び／又は治療剤。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 2 3 2 0 1
受付番号	5 0 4 0 0 1 5 7 1 8 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年 1月30日

特願 2 0 0 4 - 0 2 3 2 0 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 6 7 2 5]

1. 変更年月日	2 0 0 1 年 1 0 月 1 日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号
氏 名	三菱ウェルファーマ株式会社